

# Evolução Terapêutica dos Sistemas de Libertação Modificada para Administração Oral

## *Evolution Therapy of Modified Release Systems for Oral Administration*

Nabais I.<sup>1</sup>, Veiga F.<sup>1</sup>, Figueiras A.<sup>1</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

### RESUMO

As formas farmacêuticas para administração por via oral são, sem qualquer dúvida, as que maior simplicidade e comodidade proporcionam ao doente pelo seu caráter não-invasivo e por possuírem, ao mesmo tempo, um baixo custo. No entanto, as limitações à biodisponibilidade oral de fármacos em sistemas convencionais de libertação imediata requerem o desenvolvimento de formulações que consigam ir de encontro às necessidades farmacocinéticas e terapêuticas que se apresentam, adquirindo os sistemas de libertação modificada uma grande importância neste contexto. Uma ampla variedade de sistemas, visando condicionar a velocidade e o local de libertação dos fármacos por diversas estratégias, tem sido desenvolvida e comercializada com sucesso, destacando-se os sistemas osmóticos, matriciais, mucoadesivos e gastro-retentivos. Com o objetivo clínico de atingir uma óptima terapêutica farmacológica, estes sistemas possuem uma vasta aplicação na terapêutica de várias doenças distintas, tais como a esquizofrenia, a colite ulcerosa, o cancro e a doença de Parkinson, produzindo vantagens em termos de eficácia, segurança e compliance do doente. É expectável que a investigação respeitante a estes sistemas continue a aumentar, propondo-se a ultrapassar os desafios inerentes à veiculação de muitas substâncias ativas.

**Palavras-chave:** Sistemas de Libertação Modificada, Administração Oral, Sistemas Osmóticos, Sistemas Matriciais, Sistemas Mucoadesivos, Sistemas Gastro-retentivos

### ABSTRACT

The pharmaceutical dosage forms for oral administration are undoubtedly the ones that provide the most comfort for the patient, not only because of their non-invasive nature but also because of their lower price. However, the oral bioavailability of drugs in immediate-release drug delivery systems presents limitations which require the development of new formulations that meet certain pharmacokinetic and therapeutical criteria, thus the modified-release systems play a major role in this context. A vast variety of systems with the purpose of assuring a targeted or rate-controlled release using several strategies have been successfully developed and marketed, of which we can highlight the osmotic, matrix, mucoadhesive and gastro-retentive systems. With the clinical aim of achieving optimum pharmacological therapeutics, these systems have a wide range of therapeutical applications on different diseases such as schizophrenia, ulcerative colitis, cancer and Parkinson's disease, bearing a number of advantages in terms of efficacy, safety and patient compliance. It is to be expected that the investigation regarding these delivery systems will continue to improve, overcoming the challenges of administration inherent to many active pharmaceutical ingredients.

**Keywords:** Controlled-Release Drug Delivery Systems, Oral Administration, Osmotic Systems, Matrix Systems, Mucoadhesive Systems, Gastro-retentive Systems

<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

*Autor para correspondência:* Ana Rita Figueiras, Professor Auxiliar, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Pólo das Ciências da Saúde, 3000-548 Coimbra, tel.: +351 239 488 400; Fax: +351 239 488 503; [rfigueiras@ff.uc.pt](mailto:rfigueiras@ff.uc.pt).

Submetido/Submitted: 21 outubro de 2015 | Aceite/Accepted: 07 janeiro 2016

## INTRODUÇÃO

As formas farmacêuticas de libertação modificada, pelas vantagens que apresentam, têm sido objeto de extensa investigação na área da Tecnologia Farmacêutica.

A tecnologia associada à modulação da cedência de fármacos, particularmente para administração de substâncias por via oral, tem sofrido uma expansão notória nas últimas décadas<sup>1</sup>, com progressos ao nível da compreensão e desenvolvimento da teoria, modelação, materiais controladores da libertação e novas plataformas tecnológicas<sup>2</sup>.

Segundo a Farmacopeia Portuguesa VIII, forma farmacêutica de libertação modificada define-se como uma preparação em que a libertação do (ou dos) fármaco(s) foi objeto, quanto à velocidade e/ou ao local onde ocorre, de uma modificação deliberada resultante de um processo específico de formulação e/ou de um método de fabrico especial, sendo portanto diferente da que se verifica com uma forma farmacêutica de libertação convencional administrada pela mesma via<sup>3</sup>.

As formas farmacêuticas para administração oral de fármacos são as mais utilizadas pela conveniência que proporcionam ao doente, constituindo uma via de administração não invasiva. De facto, a aceitabilidade do medicamento pelo doente afeta a sua compliance e assim a sua atitude perante o tratamento, afetando o resultado da terapêutica<sup>4</sup>. No entanto, existem algumas limitações associadas à administração por esta via que influenciam a biodisponibilidade dos fármacos, sendo que muitos são pouco absorvidos no trato gastrointestinal (TGI) ou necessitam de uma elevada

frequência de administração decorrente da sua rápida eliminação e consequente curta ação terapêutica<sup>1</sup>.

A libertação modificada de fármacos tem vindo a revelar-se uma estratégia eficaz na administração de fármacos por via oral, conseguindo ultrapassar algumas das limitações farmacocinéticas impostas às formas farmacêuticas de libertação imediata. Pelo controlo sobre a taxa de libertação, é possível obter perfis temporais específicos da concentração plasmática do fármaco, com o objetivo de otimizar parâmetros farmacocinéticos chave da farmacoterapêutica: seletividade da ação do fármaco, intervalo entre administrações sucessivas e ocorrência da administração no tempo devido<sup>5</sup>, assim como a biodisponibilidade e perfil de concentração sanguíneo ao longo do tempo<sup>1</sup>.

Os sistemas de libertação modificada têm sido aplicados em várias áreas terapêuticas, havendo uma maior incidência nas substâncias envolvidas no tratamento de doenças crónicas e na cronoterapia de doenças com ritmo circadiano, assim como de substâncias com fraca biodisponibilidade.

O desenvolvimento destes sistemas deverá basear-se no perfil de libertação requerido para um agente terapêutico específico, definido pela compreensão da sua farmacologia clínica. Além disso, a capacidade de atingir a *performance in vitro* e *in vivo* desejada para uma dada substância é dependente das suas propriedades inerentes, necessitando de considerações específicas tanto para o fármaco como para o sistema de libertação. Assim sendo, torna-se necessário que esteja integrada uma

razão clínica definida e um estudo de aplicação prática de acordo com as características da substância<sup>2</sup>.

A libertação modificada de fármacos de um sistema terapêutico poderá envolver vários mecanismos, nomeadamente a indução da libertação por pressão osmótica, difusão do fármaco, intumescimento ou erosão e dissolução do sistema, estratégias de gastro-retenção e aplicação dos princípios da mucoadesão. Cada tipo de sistema apresenta as suas vantagens e limitações, que dizem respeito à *performance*, aplicabilidade, produção, controlo, tempo de desenvolvimento e custo, entre outras considerações<sup>2</sup>.

### SISTEMAS OSMÓTICOS

Os sistemas osmóticos são atualmente dos sistemas de libertação modificada mais utilizados pelos claros benefícios tecnológicos e terapêuticos que apresentam. Utilizando o princípio da pressão osmótica para promover a libertação de fármacos do sistema, permitem uma libertação do fármaco independente do pH, da agitação em torno do sistema e de outros parâmetros fisiológicos<sup>6</sup>, permitindo obter cinéticas de libertação de ordem zero e uma boa correlação *in vivo/in vitro*. Podem ser aplicados a fármacos com várias solubilidades aquosas, com formulações relativamente simples e de fácil transposição de escala<sup>7</sup>.

Apesar das vantagens tecnológicas que apresentavam, os primeiros produtos baseados na tecnologia osmótica revelaram graves problemas de segurança, nomeadamente irritação gastrointestinal e perfuração da parede do intestino, gerando dúvidas quanto à aplicabilidade destes sistemas.

No entanto, o desenvolvimento dos sistemas osmóticos progrediu, tendo-se verificado continuamente a sua eficácia e concluindo-se que, para que sejam seguros, certas precauções devem ser tomadas na administração destes sistemas, nomeadamente relativas à substância ativa em questão e a problemas gastrointestinais já existentes nos doentes aos quais são administrados<sup>8</sup>.

### PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO

A pressão osmótica pode ser definida como a pressão hidrostática produzida por uma solução num espaço dividido por uma membrana semi-permeável devido a uma diferença de concentrações de um soluto<sup>1</sup>, levando ao movimento do solvente do local com baixa concentração de soluto para o de alta concentração (Figura 1)<sup>9</sup>.

Os sistemas osmóticos, com base neste princípio, consistem num núcleo osmoticamente ativo contendo o fármaco, revestido por uma membrana rígida e semipermeável, geralmente com um orifício de dimensões bem definidas que permite a libertação do fármaco<sup>1</sup>. Em meio aquoso, a água penetra no sistema devido à diferença de pressão osmótica entre o núcleo do sistema e o meio envolvente.

A membrana semipermeável é permeável à água e não ao fármaco, de modo que a água entra pela membrana a uma velocidade constante, durante um período de tempo prolongado, assegurando, desta forma, a libertação constante do fármaco que apenas sai através do orifício. É geralmente composta por substâncias que lhe dão rigidez suficiente para que quando a água entra no núcleo, o sistema não sofra expansão de volume<sup>1</sup>.

## FATORES QUE AFETAM A VELOCIDADE DE LIBERTAÇÃO

A velocidade de libertação do fármaco é afetada por vários fatores. A solubilidade aquosa do fármaco é um parâmetro crítico na determinação da percentagem de fármaco libertado a uma velocidade constante. Pelo facto de a velocidade de libertação do fármaco ser diretamente proporcional à pressão osmótica do núcleo da formulação, o gradiente de pressão osmótica entre o interior do compartimento e o ambiente externo deve ser otimizado para controlar a velocidade de libertação, sendo por vezes necessário utilizar substâncias com atividade osmótica (agentes osmóticos) que permitam uma osmolaridade adequada quando os fármacos são pouco solúveis.

O tamanho do orifício permite um ajuste da libertação de fármaco ao perfil desejado. Dentro de certos limites, a alteração da dimensão do poro não afeta

o perfil de libertação.

Um outro fator importante é o tipo de membrana semipermeável, nomeadamente a seleção do polímero e a espessura da camada, já que estes fatores controlam o ritmo do influxo de água<sup>1,10</sup>.

## TIPOS DE SISTEMAS OSMÓTICOS

### *Bomba Osmótica Elementar*

A bomba osmótica elementar consiste num núcleo osmótico contendo o fármaco, rodeado por uma membrana rígida semipermeável composta por polímeros permeáveis à água e um orifício para a libertação do fármaco<sup>1</sup> (Figura 2)<sup>11</sup>, marcando o início da tecnologia OROS® (*Osmotic Release Oral System*). Este sistema apresenta a desvantagem de permitir incorporar apenas fármacos solúveis, já que um fármaco com baixa solubilidade não possui capacidade de gerar suficiente pressão osmótica<sup>1,8</sup>.

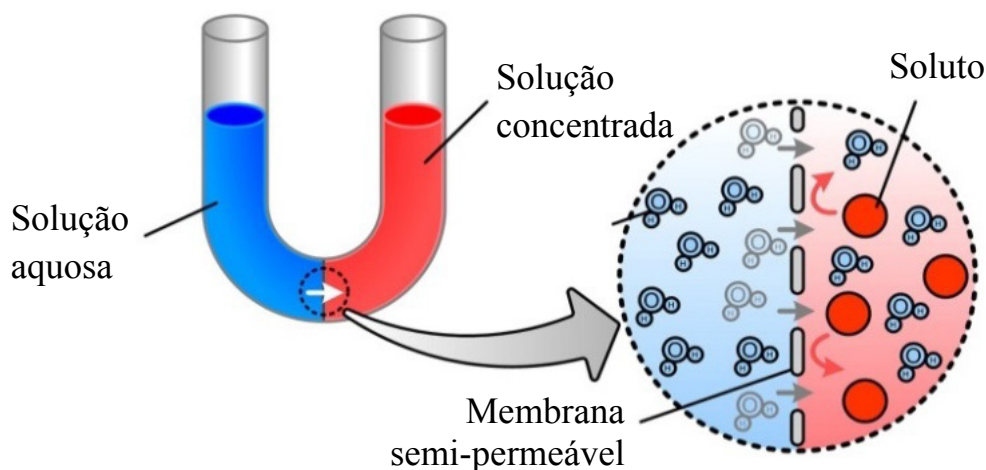


Figura 1. Princípio da pressão osmótica (adaptado de Herrlich *et al.*, 2012<sup>9</sup>)



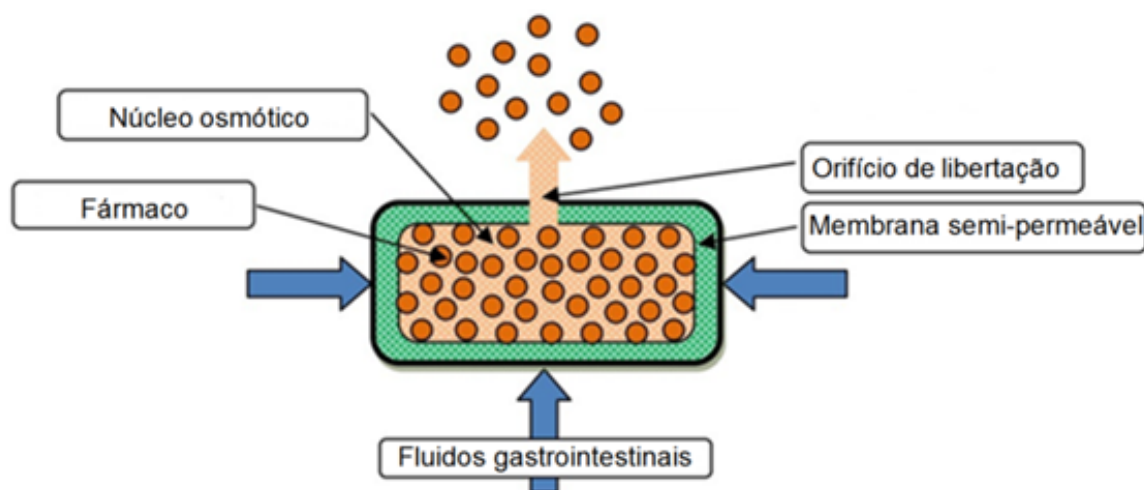


Figura 2. Bomba osmótica elementar (adaptado de Elementary Osmotic Pump, 2015<sup>11</sup>)

### *Bomba Osmótica Push-Pull*

Para permitir a aplicação da tecnologia osmótica a fármacos insolúveis, foi desenvolvido o sistema OROS® Push-Pull<sup>8</sup>. Este sistema é constituído por uma segunda câmara expansível, utilizando um núcleo multicompartimental para libertar fármacos com qualquer grau de solubilidade em soluções aquosas. Consiste numa camada de fármaco e excipientes que originam rapidamente um hidrogel, e numa camada impulsional que constitui o compartimento expansível, possuindo um polímero hidrófilo de expansão ou outros agentes osmoticamente ativos<sup>1</sup>.

A penetração da água no comprimido provoca a formação de uma suspensão ou solução de fármaco e o aumento do volume do compartimento osmótico, originando a expulsão do fármaco através do orifício.

### *Sistemas Osmóticos Modificados*

Várias alterações têm sido feitas à bomba osmótica elementar e à bomba osmótica push-pull com o intuito de modular o perfil de libertação de fármacos que, pelas suas características farmacocinéticas, não atingiam a devida eficácia quando veiculados por estes sistemas. Foram assim desenvolvidos vários tipos de bombas osmóticas (Tabela 1).

Idealmente, a seleção da tecnologia osmótica deverá ser feita tendo em consideração o perfil farmacocinético desejado para o fármaco<sup>6</sup>, pois os diferentes sistemas permitem obter diferentes perfis de libertação. Todas as tecnologias OROS poderão ter um revestimento de fármaco adicional para obter uma libertação imediata do fármaco, caso seja necessário<sup>8</sup>.

A eficácia destes produtos OROS tem sido largamente demonstrada em estudos

Tabela 1. Tipos de sistemas osmóticos modificados

<b>Bomba osmótica em sandwich</b>	Consiste em duas camadas de fármaco separadas por um compartimento <i>push</i> . A existência de dois orifícios permite uma libertação bidirecional, e pode ser aplicada para libertação de dois fármacos com solubilidades diferentes. Este sistema torna-se bastante útil na terapêutica de doenças crónicas como a hipertensão, asma e diabetes, sujeitas a terapêuticas combinadas <sup>10</sup> .
<b>Bomba osmótica de porosidade controlada</b>	Desenvolvida com o objetivo de diminuir o risco da irritação localizada induzida pelo fármaco no local junto ao orifício <sup>6</sup> . A membrana semipermeável contém excipientes que provocam a formação <i>in situ</i> de poros na membrana, pelos quais o fármaco é libertado. Com a eliminação da etapa de formação do orifício é possível reduzir o custo da produção dos sistemas osmóticos <sup>1</sup> .
<b>Sistema OROS-CT</b>	O objetivo deste sistema é promover a libertação de fármacos no cólon, exercendo uma ação local ou sistémica. Devido ao revestimento entérico, não ocorre absorção de água no pH ácido do estômago, e deste modo o fármaco não é libertado <sup>1</sup> .
<b>Sistema L-OROS</b>	Baseando-se no mesmo princípio dos sistemas impulsionados, aplica-se à libertação de fármacos na forma líquida <sup>8</sup> .

clínicos e, no geral, apresentam eficácia comparável às formulações de libertação imediata. A reduzida frequência de doses, o perfil farmacocinético melhorado, e correspondentes perfis de segurança melhorados, deverão aumentar a conveniência e adesão à terapêutica, assegurando eficácia e resultados de saúde melhorados<sup>8</sup>.

## APLICAÇÃO NA TERAPÊUTICA DA ESQUIZOFRENIA

A tecnologia osmótica está atualmente presente em muitos sistemas que se encontram comercializados, com aplicação em várias áreas terapêuticas: cardiovascular, endocrinologia, urologia e sistema nervoso central (SNC)<sup>8</sup>.

Como o objetivo de obter um perfil de libertação ascendente, isto é, um aumento

gradual da concentração de fármaco libertado, foi desenvolvido o sistema OROS *Push-Pull* multicamada (Figura 3). Trata-se de um comprimido de forma capsular, comprimido longitudinalmente (*longitudinally compressed tablet, LCT*) que contém duas camadas de fármaco com diferentes concentrações.

A possibilidade de múltiplas camadas de fármaco neste sistema aumenta a flexibilidade e controlo sobre o padrão de libertação da substância ativa. Controlando a viscosidade relativa e hidrofilicidade dos componentes contidos nas camadas, podem obter-se diferentes perfis de libertação, consoante o grau de mistura entre as várias camadas de fármaco<sup>8</sup>.

Este sistema tem sido aplicado a vários fármacos para doenças do SNC, nomea-

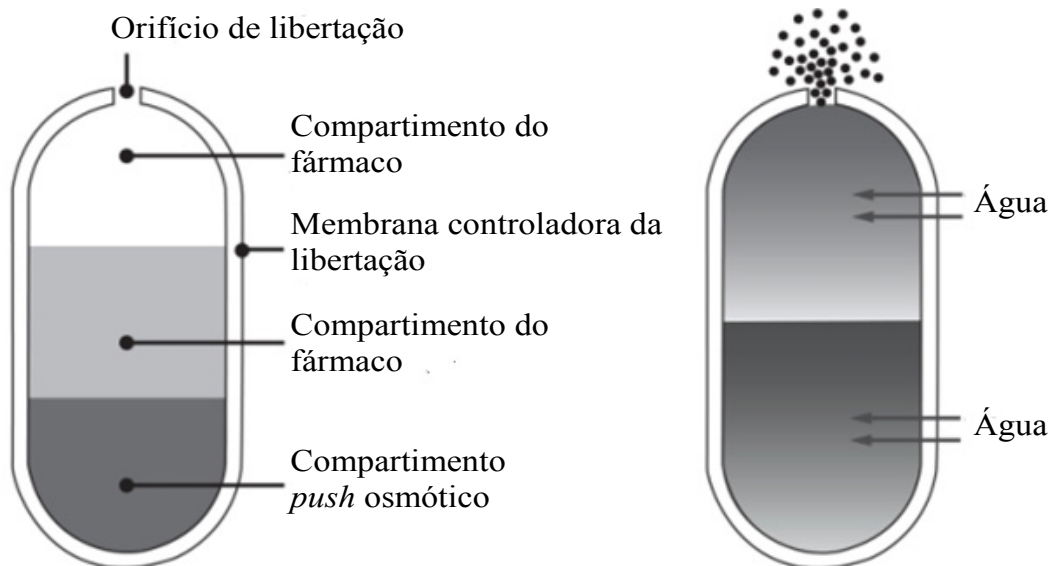


Figura 3. Sistema OROS Push-Pull multicamada (adaptado de Conley, Gupta & Sathyan, 2006<sup>8</sup>).

damente o metilfenidato usado na Perturbação de Hiperatividade com Défice de Atenção (PHDA), a hidromorfona na dor crónica e, mais recentemente, a paliperidona no tratamento da esquizofrenia e distúrbios esquizoafetivos<sup>8</sup>.

A esquizofrenia é uma doença mental severa e debilitante, de curso geralmente crónico, que afeta cerca de 1% da população mundial. É caracterizada por sintomas tais como delírios e alucinações, pensamento e discurso incoerentes, sendo muitas vezes associada com distúrbios cognitivos e sintomas depressivos<sup>12</sup>.

Os objetivos do tratamento da esquizofrenia são uma redução dos sintomas e prevenção das recaídas, reduzindo a severidade da doença. Como tratamento de eleição destaca-se a utilização de fármacos antipsicóticos, sendo os de segunda geração os que têm demonstrado não só maior eficácia na

redução dos sintomas, como apresentam um melhor perfil de segurança no que diz respeito aos sintomas extrapiramidais<sup>13</sup>. Alguns desafios associados a esta classe terapêutica são a necessidade de um período inicial de titulação de dose para prevenir hipotensão ortostática e a toma da dose duas vezes por dia<sup>14</sup>.

Um estudo de intervenção antipsicótica revelou que a não adesão à terapêutica, parcial ou total, é ainda muito comum no tratamento com antipsicóticos, levando a elevadas taxas de descontinuação do tratamento. Por este motivo, é necessário um avanço na terapia farmacológica da esquizofrenia, focada nos novos agentes atípicos com potenciais benefícios não apenas em termos de eficácia aumentada, mas que também aumentem a compliance dos doentes<sup>13</sup>.

Reconhecendo estes desafios na adesão à terapêutica em doenças como a esquizofrenia, a tecnologia LCT foi

recentemente aplicada ao psicotrópico atípico paliperidona. A paliperidona é o metabolito major da risperidona, substância aprovada para o tratamento da esquizofrenia desde 1994 que atua principalmente bloqueando os recetores para os neurotransmissores dopamina e serotonina, envolvidos na esquizofrenia, ajudando deste modo a normalizar a atividade cerebral e a reduzir os sintomas psicóticos<sup>15</sup>.

A paliperidona tem uma semivida longa, de cerca de um dia, pelo que não seria um típico candidato à formulação de sistemas de libertação modificada. No entanto, os seus efeitos secundários marcados, tais como ansiedade, sonolência, tonturas, obstipação e sintomas extrapiramidais, poderão estar relacionados com concentrações plasmáticas elevadas do fármaco, restringindo a possibilidade de uma única administração diária de libertação imediata<sup>16</sup>.

Em junho de 2007 a Comissão Europeia concedeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válida para toda a União Europeia, para o medicamento Invega, o primeiro sistema a conter esta substância ativa. O Invega foi também aprovado para o tratamento de distúrbios esquizoafetivos, doença na qual o paciente sofre episódios de depressão ou de humor elevado, para além dos sintomas da esquizofrenia<sup>15</sup>.

Tendo como objetivo a libertação de paliperidona de modo controlado ao longo de 24 horas, este sistema permite uma toma única diária<sup>8</sup>.

O sistema consiste num núcleo constituído por três camadas: duas camadas de fármaco e uma camada impulsional. A primeira camada contém uma menor concentração de

fármaco, permitindo assegurar um aumento gradual da concentração sanguínea de paliperidona devido ao gradiente de concentração da substância assim criado, o que permite que o tratamento comece com uma dose terapeuticamente eficaz desde o primeiro dia, sem necessidade de titulação da dose inicial. A camada impulsional expansível é constituída por polímeros hidrofílicos e excipientes osmóticos, o que contribui para a libertação do fármaco. O núcleo do comprimido é rodeado por uma membrana semi-permeável controladora da taxa de libertação. A libertação do fármaco dá-se através de dois orifícios produzidos por laser através da membrana.

O revestimento do comprimido, dispersível em água, sofre erosão rapidamente no TGI. A água é então absorvida a uma taxa constante através da membrana semi-permeável até ao núcleo, como resultado do gradiente osmótico estabelecido ao longo da membrana pelos excipientes osmóticos. À medida que as camadas de fármaco hidratam, é formada in situ uma suspensão tipo-gel de paliperidona. De modo semelhante, a camada impulsional absorve água e os polímeros hidrofílicos sofrem expansão. A libertação da substância ativa começa quando a expansão da camada osmótica provoca a expulsão da suspensão pelos orifícios<sup>14</sup>.

Pelo facto de a paliperidona ser o metabolito ativo da risperidona, substância largamente comercializada hoje em dia, há alguma especulação quanto as vantagens efetivas que este novo sistema terapêutico de paliperidona possa apresentar. Esta



formulação minimiza as flutuações plasmáticas do fármaco relativamente à risperidona oral de libertação imediata (Figura 4)<sup>19</sup>, e tal como já foi referido, elimina a necessidade da titulação inicial da dose graças ao seu perfil de libertação ascendente. Além disso, a paliperidona tem menor potencial para interações clinicamente significativas com outros fármacos<sup>17</sup>. No entanto, pressupõe-se que a disponibilidade dos genéricos da risperidona no mercado tornará o custo da paliperidona oral um obstáculo à sua utilização<sup>18</sup>.

O sistema LCT multicamadas também pode ser formulado com diferentes fármacos em diferentes camadas para permitir uma terapia combinada, ou para

libertação intermitente de fármaco pela inclusão de uma camada sem fármaco entre as duas camadas de fármaco<sup>8</sup>.

A tecnologia osmótica pretende assim ir de encontro ao perfil de libertação desejado para um certo fármaco e para a sua indicação terapêutica. Na área cardiovascular, várias formulações têm sido desenvolvidas para mimetizar o ritmo circadiano natural do organismo relativamente à pressão sanguínea e ao ritmo cardíaco. Recorrendo à mencionada tecnologia LCT, o OROS-Metilfenidato foi desenvolvido para ir de encontro às necessidades de crianças com PHDA que requerem uma concentração sustentada de metilfenidato durante as horas escolares<sup>8</sup>.

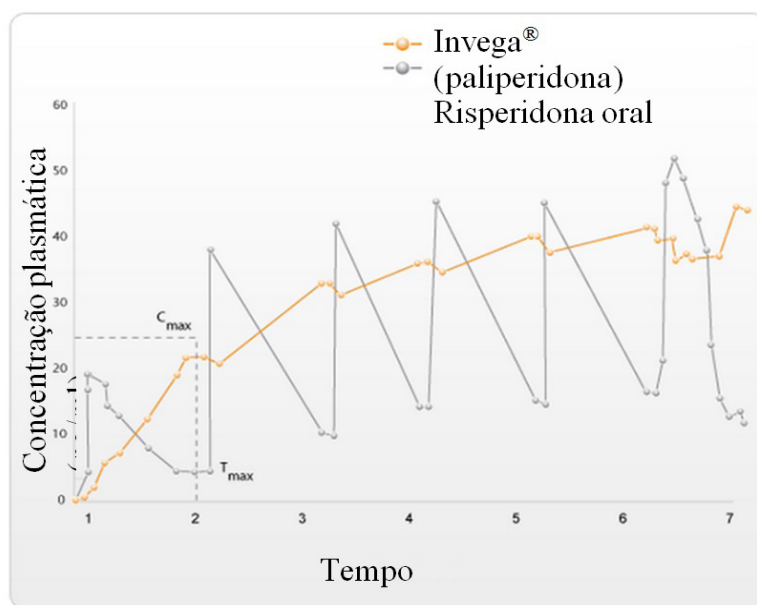


Figura 4. Comparação do perfil plasmático após administração de Invega (12 mg), dose única diária durante 6 dias (—), e após administração de risperidona de libertação imediata, com titulação inicial da dose (—) (adaptado de OROS® Technology - INVEGA®, 2015<sup>19</sup>).

## SISTEMAS MATRICIAIS

Os sistemas matriciais são dos sistemas de libertação modificada mais utilizados atualmente, apresentando vantagens de grande interesse em Tecnologia Farmacêutica. Destacam-se a sua versatilidade, relação custo/efetividade, produção com equipamentos e técnicas convencionais, potencial de transposição de escala, e o facto de permitirem a incorporação de elevadas quantidades de fármaco<sup>1,20</sup>.

Nestes sistemas, o fármaco é incorporado numa estrutura formada por cadeias de uma ou mais substâncias químicas que funcionam como agentes moduladores da libertação (polímeros ou agentes formadores de matriz). O fármaco pode encontrar-se dissolvido ou disperso no suporte matricial, dependendo se a quantidade presente é superior ao limite da sua solubilidade<sup>1</sup>.

## PRINCÍPIO DE FUNCIONAMENTO

A libertação dos fármacos a partir de sistemas matriciais envolve geralmente as seguintes fases sequenciais: penetração do fluido biológico, dissolução do fármaco no sistema matricial, difusão do fármaco para o exterior do sistema e dissolução ou erosão da matriz. Segundo a forma como o fármaco é cedido do sistema farmacêutico, podemos ter uma libertação controlada pela lenta difusão do fármaco ou pela lenta destruição da matriz<sup>1</sup>.

## CLASSIFICAÇÃO DOS SISTEMAS MATRICIAIS

Com base no comportamento do sistema quando em contacto com o meio de dissolução, os sistemas matriciais podem classificar-se em insolúveis e solúveis.

### *Sistemas Matriciais Insolúveis*

Estes sistemas são constituídos por matrizes hidrofóbicas ou por matrizes inertes, e o controlo da libertação do fármaco ocorre essencialmente por um mecanismo de difusão.

Após a sua administração, a água dos fluidos biológicos do TGI penetra no sistema e dissolve o fármaco, resultando na formação de canais na estrutura da matriz, pelos quais o fármaco se difunde gradualmente<sup>20</sup>.

As matrizes inertes são constituídas por materiais insolúveis que originam estruturas porosas sólidas nas quais o fármaco está disperso, mantendo a mesma superfície aparente (interface sólido/líquido de dissolução) ao longo do processo de libertação do fármaco<sup>1</sup>.

Uma das principais vantagens tecnológicas deste tipo de sistemas resulta do mecanismo de libertação não sofrer influência de agentes externos, nomeadamente da composição dos sucos digestivos, da presença de agentes tensioativos naturais e dos movimentos peristálticos<sup>20</sup>. As matrizes lipídicas são formadas por um material lipófilo que constitui o suporte matricial no qual o fármaco está disperso. Estas matrizes apresentam a desvantagem de sofrer ação das lipases, sendo mais sensíveis à composição dos líquidos digestivos<sup>1</sup>.

### *Sistemas Matriciais Solúveis*

Sendo constituídos por matrizes hidrófilas, a libertação do fármaco a partir destes sistemas é condicionada pelos processos de intumescimento, difusão e erosão<sup>20</sup>. Nas matrizes hidrófilas a libertação do fármaco baseia-se, em geral, na transição do estado vítreo (glassy) para o estado maleável

(rubbery), resultante da penetração da água na matriz<sup>1</sup>. Deste modo, quando a água dos fluidos gastrointestinais entra em contacto com o polímero hidrofílico, hidrata-o e causa o seu intumescimento, formando-se uma camada gelificada. O fármaco contido nessa camada dissolve-se, podendo difundir-se a partir da matriz ou ser libertado quando esta sofre erosão. Quando a camada gelificada sofre erosão, a superfície da forma farmacêutica fica exposta novamente, repetindo-se o processo<sup>1,20</sup>.

Nestes sistemas, a solubilidade do fármaco é determinante no mecanismo de libertação a partir da camada gelificada<sup>1</sup>. À medida que a água penetra, a espessura da camada gelificada vai aumentando. Quando se trata de fármacos solúveis, estes difundem-se através da camada para o meio de dissolução. Para fármacos insolúveis, a libertação ocorre como resultado da erosão das camadas exteriores totalmente hidratadas<sup>1,20</sup>.

#### *Tipos de Sistemas Matriciais*

Vários sistemas matriciais têm sido desenvolvidos para administração oral de fármacos e várias alterações têm sido realizadas com o intuito de alcançar o perfil de libertação pretendido.

Os sistemas geométricos foram desenvolvidos com o objetivo de libertar fármacos a velocidades constantes durante um determinado período de tempo. Pela forma geométrica que apresentam e pela presença de excipientes controladores da libertação, modulam a libertação do fármaco.

Deste grupo fazem parte os comprimidos multicamadas: camadas moduladoras («barreiras») são aplicadas à matriz contendo o fármaco no sentido de

restringir a cedência dos fármacos dos sistemas matriciais. As barreiras retardam a interação do núcleo, contendo o fármaco, com o meio aquoso, por redução da superfície disponível para a difusão do fármaco e por controlo da velocidade de penetração do solvente. Variando a formulação das diferentes camadas que envolvem o núcleo, é possível modular a velocidade de libertação dos fármacos destes sistemas<sup>1,21</sup>.

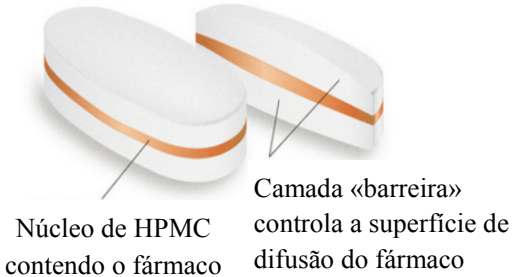
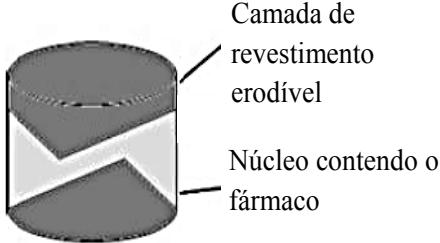
Foram desenvolvidos vários sistemas que fazem uso de camadas barreira para controlar a superfície exposta ao fármaco, nomeadamente o Geomatrix®<sup>22</sup> e o Smatrix®<sup>21</sup> (Tabela 2).

Vários agentes formadores de matriz têm sido utilizados em sistemas matriciais para prolongar a ação terapêutica ao longo do tempo e/ou libertar o fármaco ao nível de um determinado tecido ou órgão-alvo<sup>1</sup>. Por exemplo, foi desenvolvido um sistema matricial com goma de guar como agente controlador da libertação, pela sua elevada viscosidade e pela sua capacidade de prolongar a libertação de fármacos hidrossolúveis<sup>1</sup>. Recentemente, tem vindo a ser estudado o uso de pectina em sistemas matriciais para entrega de fármacos ao cólon, uma vez que esta é seletivamente digerida pela microflora do mesmo<sup>23</sup>.

#### **APLICAÇÃO NA TERAPÊUTICA DA COLITE ULCEROSA**

Os sistemas matriciais possuem já uma vasta aplicação na terapêutica de várias doenças. Em 2007 foi lançado um novo sistema matricial que faz uso de uma tecnologia Multi-Matriz (*Multi-Matrix System*<sup>TM</sup>, MMX) com revestimento pH-resistente que protege a substância ativa do pH ácido e enzimas presentes

Tabela 2. Exemplos de sistemas matriciais geométricos

<p><b>GEOMATRIX®</b></p>  <p>Núcleo de HPMC contendo o fármaco</p> <p>Camada «barreira» controla a superfície de difusão do fármaco</p> <p>(Figura adaptada de Geomatrix, 2015<sup>22</sup>)</p> <p>Consiste num núcleo matricial hidrófilo contendo o fármaco, e uma ou duas camadas barreira (revestimentos poliméricos impermeáveis ou semi-permeáveis) aplicados a uma ou às duas bases do núcleo<sup>1,21</sup>. Estas camadas, por reduzirem a interação do núcleo com o líquido de dissolução, controlam a velocidade de hidratação do núcleo e consequentemente, a libertação do fármaco<sup>1</sup>.</p>	<p><b>SMARTRIX®</b></p>  <p>Camada de revestimento erodível</p> <p>Núcleo contendo o fármaco</p> <p>(Figura adaptada de Moodley <i>et al.</i>, 2011<sup>21</sup>)</p> <p>O desenho geométrico do núcleo contendo o fármaco, em combinação com a lenta erosão das camadas de revestimento, permite a criação de diversos perfis de libertação controlada. A libertação do fármaco a partir da matriz é controlada pela espessura das camadas de revestimento e da sua velocidade de erosão. Esta velocidade de erosão determina a superfície da matriz disponível para a libertação do fármaco<sup>1</sup>.</p>
--	--

no TGI superior, permitindo uma maior eficácia na libertação de fármacos com ação no cólon. Tal facto conduziu à sua aplicação a vários fármacos com ação na colite ulcerosa, nomeadamente a messalazina e a budesonida.

A colite ulcerosa é uma doença inflamatória crónica que afeta o colón e o reto, sendo caracterizada por uma inflamação superficial difusa que se poderá localizar em pequenas porções do intestino grosso ou na sua totalidade.

Os sintomas típicos da doença são dor abdominal, diarreia, sangramento retal, fadiga, perda de peso e de apetite. É caracterizada por períodos de doença ativa, em que os doentes experienciam recidivas dos sintomas, e períodos de remissão<sup>24,25</sup>.

Além das recidivas perturbarem bastante a qualidade de vida dos doentes com colite ulcerosa, estudos demonstram que a evolução da doença representa um fator de risco para o desenvolvimento

de cancro do cólon, o que alerta para a necessidade da manutenção da remissão uma vez que esta seja alcançada<sup>24</sup>. Assim sendo, os objetivos do tratamento serão a redução dos sintomas durante os períodos de doença ativa e o prolongamento dos períodos de remissão<sup>26</sup>.

A terapêutica farmacológica de primeira linha para a indução e manutenção da remissão da colite ulcerosa ligeira a moderada é a messalazina (ácido 5-aminosalicílico, 5-ASA) e seus derivados, estando a sua eficácia e segurança claramente demonstradas e estabelecidas<sup>24</sup>. Apesar do mecanismo exato da messalazina não ser conhecido, supõe-se que esta exerça uma ação anti-inflamatória tópica no cólon. Por este motivo, o objetivo será entregar às zonas afetadas do cólon o máximo de fármaco possível, simultaneamente minimizando a absorção sistémica com o intuito de reduzir os efeitos adversos<sup>25</sup>.

A messalazina está disponível em formulações orais e retais (tópicas), incluindo comprimidos, grânulos, supositórios e enemas<sup>25</sup>. No entanto, sabe-se que estas formulações exibem uma grande falta de *compliance* por parte do doente<sup>24</sup>, sendo os fatores identificados como determinantes o inconveniente da frequência das doses ao longo do dia e a quantidade de comprimidos que cada toma requer<sup>24,26</sup>. Apenas 40% dos doentes aderem ao seu tratamento e esta não adesão traduz-se numa probabilidade 5 vezes maior de experienciar recidivas<sup>25</sup>.

Tendo em conta todos estes aspetos, torna-se clara a necessidade de desenvolver formulações mais seguras e toleráveis, surgindo assim um novo

sistema terapêutico de libertação prolongada para administração oral, a messalazina-MMX. Pela incorporação de uma elevada quantidade de messalazina por comprimido, diminui drasticamente o número de comprimidos que é necessário tomar para atingir o efeito terapêutico desejado<sup>26</sup>.

Com o nome Mezavant na maioria dos países da Europa, incluindo Portugal, onde foi aprovado em junho de 2011, é o primeiro sistema terapêutico de messalazina aprovado para uma administração diária única<sup>24</sup>, que permite uma libertação sustentada e prolongada do fármaco. Está indicado para indução da remissão clínica e endoscópica em doentes com colite ulcerosa ativa, ligeira a moderada e para manutenção da remissão<sup>27</sup>.

Esta tecnologia multi-matriz consiste num comprimido cujo núcleo é um sistema de matriz dupla constituído por uma matriz lipofílica inerte (com micropartículas de fármaco incorporadas) e uma matriz hidrofílica, que inclui um polímero hidrofílico e o restante fármaco. Este núcleo é revestido com um filme polimérico contendo dois polímeros (Eudragit S e L), sendo gastrorresistentes e pH dependentes, ou seja, apenas se dissolvem a pH  $\geq 7$ , ambiente verificado no íleo terminal<sup>26</sup> (Figura 5).

À medida que o revestimento se dissolve, a matriz hidrofílica entra em contacto com o conteúdo gastrointestinal, absorve água e intumescce para formar uma massa gelatinosa viscosa. Esta massa viscosa controla a difusão e a dissolução do comprimido, atrasando a difusão do fármaco do núcleo para o lúmen do cólon, observando-se um perfil



de libertação lento e de cinética linear ao longo do mesmo<sup>24,26</sup>. Para além disso, estudos indicam que a matriz hidrofílica poderá aderir à mucosa do cólon<sup>25</sup>.

Por sua vez, a matriz lipofílica atrasa a infiltração do líquido intestinal no núcleo do comprimido, o que prolonga a libertação do fármaco. Consequentemente, a libertação de messalazina ocorre de forma lenta e gradual, e a sua distribuição torna-se mais equitativa por todo o cólon do que noutras preparações orais<sup>24</sup>.

De facto, a duração e tempo de libertação desta no cólon foram demonstrados por vários ensaios *in vitro* e *in vivo*. Em ensaios *in vitro*, simulando as condições fisiológicas do TGI, foi observado que menos de 1% do fármaco é libertado antes de chegar ao cólon, tendo atingido uma libertação de cerca de 70% no

cólon. Esta libertação estendeu-se ao longo de 8-18 horas. Nos estudos *in vivo* verificou-se que a erosão do comprimido começou no cólon após cerca de 7 horas, tendo atingido uma absorção de 80% no cólon e dos restantes 20% no intestino delgado e íleo<sup>24</sup>.

Quanto à segurança deste novo sistema, os efeitos adversos observados com MMX-messalazina foram semelhantes aos obtidos com placebo. Além disso, foram consistentes com o perfil de segurança conhecido da messalazina<sup>25</sup>. Esta tecnologia foi também empregue para o corticosteróide budesonida, que obteve aprovação no final de 2014 para o tratamento da colite ulcerosa, quando o tratamento com messalazina não é suficiente. Este sistema multi-matriz encontra-se ainda em ensaios clínicos para o antibiótico rifamicina.

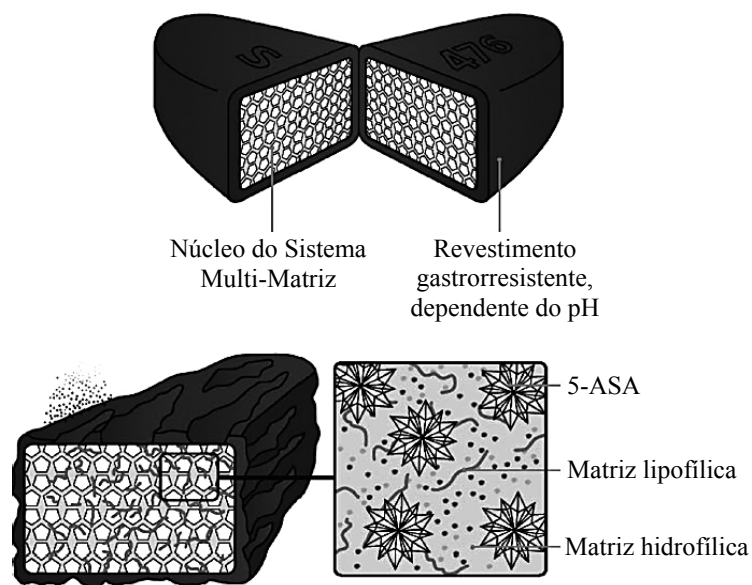


Figura 5. Composição do Sistema Multi-Matriz, MMX (adaptado de Hinojosa, Navas & Saro, 2014<sup>24</sup>).

## SISTEMAS MUCOADESIVOS

A complexidade e variabilidade da anatomofisiologia do TGI representam um desafio na administração oral de fármacos. A elevada variabilidade no tempo de trânsito no TGI, particularmente ao nível do esvaziamento gástrico e do tempo de residência no cólon, conduziu à necessidade de estratégias que ultrapassem estas limitações<sup>1</sup>.

Os sistemas mucoadesivos têm sido desenvolvidos com o intuito de aumentar o tempo de residência das formas farmacêuticas numa determinada zona do TGI, de forma a otimizar não só a absorção sistémica dos fármacos, como também o desempenho dos fármacos de ação tópica<sup>28</sup>. São ainda usados com outros propósitos, entre os quais a modificação da permeabilidade, a inibição de proteases ou de outras enzimas e a modulação da expressão imunológica<sup>29</sup>.

## CONCEITO DE MUCOADESÃO

A bioadesão é definida como a adesão entre um material sintético ou natural e a superfície de um tecido, nomeadamente o epitélio da mucosa. Quando a adesão ocorre entre o material e a camada de muco que reveste a mucosa, esta toma a designação de mucoadesão, envolvendo essencialmente três etapas: o estabelecimento de um contacto íntimo entre o sistema mucoadesivo e o tecido recetor ou camada de muco, por intumescência do polímero mucoadesivo, acompanhada pelo desenrolamento das cadeias do polímero; a interpenetração das cadeias poliméricas mucoadesivas no interior da rede glicoproteica de muco; a formação de novas ligações, predominantemente ligações secundárias<sup>1,29</sup>.

## POLÍMEROS MUCOADESIVOS

Polímeros mucoadesivos são macromoléculas que, pela presença de numerosos grupos funcionais, nomeadamente carboxilo, hidroxilo, amida, aminas e sulfidrilos, são capazes de interagir com as glicoproteínas do muco<sup>29</sup>. Os polímeros mucoadesivos subdividem-se em polímeros de primeira geração e polímeros de segunda geração.

### *Polímeros de Primeira Geração*

Os polímeros de primeira geração aderem à mucosa através de ligações não específicas, não sendo seletivos na adesão a diferentes regiões do TGI.

A grande maioria dos sistemas mucoadesivos não alcançou ainda o seu potencial no que diz respeito à administração oral de fármacos<sup>30</sup>. Muitos sistemas encontram-se em fase de desenvolvimento farmacêutico, sendo escassos os que se encontram em ensaios clínicos. Além disso, os estudos realizados têm demonstrado alguma falta de correlação com os resultados obtidos em modelos animais. São vários os desafios a ser ultrapassados no desenvolvimento de uma formulação mucoadesiva, nomeadamente a falta de especificidade para a região-alvo e a elevada renovação do muco.

### *Polímeros de Segunda Geração*

Com o objetivo de melhorar o desempenho dos sistemas mucoadesivos, têm sido explorados novos materiais ou modificações de materiais já existentes, levando ao aparecimento dos polímeros de segunda geração<sup>1,31</sup>.

Os mecanismos de formação de ligações covalentes nestes polímeros levam a interações com menor suscetibilidade a

alterações da força iónica e/ou do pH<sup>32</sup>, permitindo uma maior especificidade e/ou fortalecimento do processo mucoadesivo<sup>31</sup>.

Os polímeros de segunda geração podem ser: polímeros contendo grupos tióis (tiómeros), polímeros conjugados do tipo lectina e polímeros conjugados de adesão (fimbrias), focando-os para um local específico de ligação<sup>29</sup>.

Deste grupo de polímeros destacam-se os tiómeros. Devido à introdução de grupos tiol, a ligação bioadesiva é desenvolvida mediante a formação de ligações covalentes dissulfito entre os grupos sulfidrilo dos tiómeros e os domínios ricos em cisteína das glicoproteínas do muco<sup>30,32</sup>.

O uso de polímeros multifuncionais, como o quitosano, que demonstram possuir um efeito promotor da absorção e inibidor da atividade proteolítica<sup>1</sup>, parecem ser uma tecnologia promissora. Os alginatos têm também emergido como um dos biomateriais mucoadesivos mais extensivamente explorados, apresentando elevada citocompatibilidade e biocompatibilidade, biodegradação, versatilidade química que os torna suscetíveis de sofrer modificações para melhorar as suas propriedades<sup>33</sup>.

## APLICAÇÃO NA TERAPÊUTICA DO CANCRO

Um grupo de polímeros emergente com aplicação em sistemas mucoadesivos são os monoglicerídeos, que constituem um grupo de ésteres de ácidos gordos de baixo PM, capazes de formar diferentes tipos de cristais líquidos na presença de água, representando uma nova classe de substâncias com potencial bioadesivo<sup>34</sup>. A capacidade de certos compostos para

formar cristais líquidos, sistemas que apresentam um estado intermediário entre o estado sólido e líquido, tem sido largamente estudada quanto à respetiva aplicação em sistemas de libertação modificada de fármacos<sup>35</sup>. Um dos compostos que integra este grupo é a monooleína, empregue no desenvolvimento de uma nova formulação mucoadesiva de paclitaxel, um fármaco anticancerígeno pertencente à família dos taxanos, usado no tratamento sistémico de vários tipos de cancro, nomeadamente cancro da mama, dos ovários, gástrico e pulmonar de não-pequenas células<sup>36</sup>.

O cancro decorre de uma proliferação anormal e descontrolada de células que persiste de maneira excessiva após cessação dos estímulos que provocaram a alteração<sup>37</sup>. Não existe um mecanismo de apoptose nestas células, havendo uma ausência de controlo do ciclo celular<sup>38</sup>. Pela sua ação antimitótica, os taxanos têm demonstrado atividade significativa contra muitos tumores sólidos, como agentes isolados ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos<sup>39</sup>. O paclitaxel, ao promover a polimerização da proteína tubulina, estabiliza os microtúbulos e torna-os disfuncionais, bloqueando o ciclo celular e causando a indução de apoptose<sup>40,41</sup>. Possui ainda propriedades antiangiogénicas que, conjuntamente com as suas propriedades citotóxicas, são responsáveis pela sua eficácia como agente anticancerígeno<sup>41</sup>. O tratamento de neoplasias com paclitaxel que não envolva tratamentos invasivos é uma vantagem pela conveniência que representa para o doente. A via oral permite aos doentes tomar a sua medicação com a mínima necessidade de

supervisão médica, sem hospitalização ou de curto tempo, e risco mínimo de infeção. Além disso, a quimioterapia oral permite a manutenção de uma concentração de fármaco apropriada na circulação sistémica para prolongar a exposição das células cancerígenas ao fármaco. Isto poderá aumentar a eficácia e diminuir os efeitos secundários de fármacos anticancerígenos<sup>42</sup>.

A administração de paclitaxel por via oral representa assim um desafio por vários motivos: pela sua fraca solubilidade aquosa, pelo facto de ser substrato para a glicoproteína-P (P-gp) presente nas células intestinais, e pelo significativo metabolismo pré-sistémico pelas enzimas metabólicas intestinais e do citocromo P450 do fígado a que está exposto<sup>36,40,42</sup>.

Devido à sua fraca solubilidade, a formulação intravenosa (IV) atualmente comercializada contém um solvente que estabiliza emulsões do paclitaxel em solventes aquosos<sup>36</sup>. No entanto, esta formulação origina reações de hipersensibilidade aguda, sendo um efeito secundário frequente causado não pela substância ativa mas pela formulação<sup>44</sup>. Adicionalmente, provoca alterações na farmacocinética do paclitaxel<sup>40</sup>.

Para aumentar a exposição sistémica ao paclitaxel oral, este tem sido combinado com um inibidor da P-gp, tal como a ciclosporina ou o ritonavir. No entanto, apesar de o uso destes agentes ter aumentado substancialmente a exposição sistémica, surgiram problemas de imunossupressão e interação de fármacos, apresentando efeitos secundários indesejados adicionais<sup>36</sup>.

Devido às questões problemáticas supracitadas, associadas à administração

IV de paclitaxel, têm sido realizados estudos no sentido de desenvolver uma formulação alternativa que permita um melhor controlo da toxicidade do tratamento e que evite interações farmacológicas<sup>42</sup>. Assim sendo, surgiu o DHP107, um sistema mucoadesivo lipídico cujo principal composto é a monooleína, devido à sua elevada bioadesividade e capacidade para libertar o fármaco encapsulado de modo controlado<sup>43</sup>.

A monooleína forma várias fases cristalinas líquidas (fase lamelar, cúbica e hexagonal), sendo a formação destas fases dependente do teor de água e da temperatura. A adição de fármacos ou excipientes poderá também influenciar as fases formadas. A viscosidade da fase cúbica espontânea formada pela monooleína, em contacto com a água à temperatura corporal, é o que a torna bioadesiva in vivo, podendo ser usada como sistema de entrega para fármacos com diferentes propriedades físico-químicas<sup>34</sup>. A monooleína é um aditivo alimentar aprovado pela *Food and Drug Administration (FDA)*, sendo um composto não tóxico, biodegradável e biocompatível, classificado como GRAS (*Generally Recognized As Safe*) em aplicações farmacêuticas<sup>35</sup>.

Em estudos pré-clínicos foi avaliada a distribuição do paclitaxel nos tecidos, a sua eficácia antitumoral e o mecanismo de absorção do DHP107, tendo-se procedido à administração oral de DHP107 e de Taxol IV como controlo<sup>42</sup>.

Verificou-se que o DHP107 é eficazmente absorvido através dos processos fisiológicos da digestão de lípidos, por se transformar espontaneamente em gotículas com menos de 100µm e



micelas no intestino, que aderem às células mucoepiteliais e são absorvidas via mecanismo de uptake de lípidos, formando subsequentemente corpos lipídicos no epitélio<sup>36,42</sup> (Figura 6).

Os estudos indicam uma ampla distribuição de paclitaxel em vários órgãos (Figura 7), especialmente fígado, baço e pulmão, e os níveis de paclitaxel no sangue mantiveram-se acima da concentração efetiva por várias horas após a administração oral. Quanto à eficácia anti-tumoral, observou-se que o tamanho do tumor foi significativamente reduzido<sup>42</sup>. Foi também realizado um estudo clínico de fase I e um estudo farmacocinético do DHP107 em doentes com tumores sólidos avançados para explorar as características do DHP107. Quando comparado a outras formulações orais de paclitaxel, o DHP107 parece revelar uma menor variabilidade interindividual

no que diz respeito à farmacocinética. Relativamente à toxicidade, com o DHP107 obteve-se uma menor frequência de alopecia e mialgia quando comparado com o paclitaxel oral, sendo a diarreia o efeito tóxico mais frequentemente observado após administração do DHP107<sup>36</sup>.

O DHP107 está a ser avaliado num estudo de Fase III em doentes com cancro gástrico recorrente ou metastático após falha da quimioterapia de primeira linha<sup>44</sup>.

### SISTEMAS GASTRORETENTIVOS

Os sistemas gastroretentivos surgiram com o objetivo de aumentar o período de permanência gástrica dos fármacos que têm a sua biodisponibilidade reduzida pelo tempo de esvaziamento gástrico que, por ser curto e variável, leva a uma eficácia terapêutica diminuída do

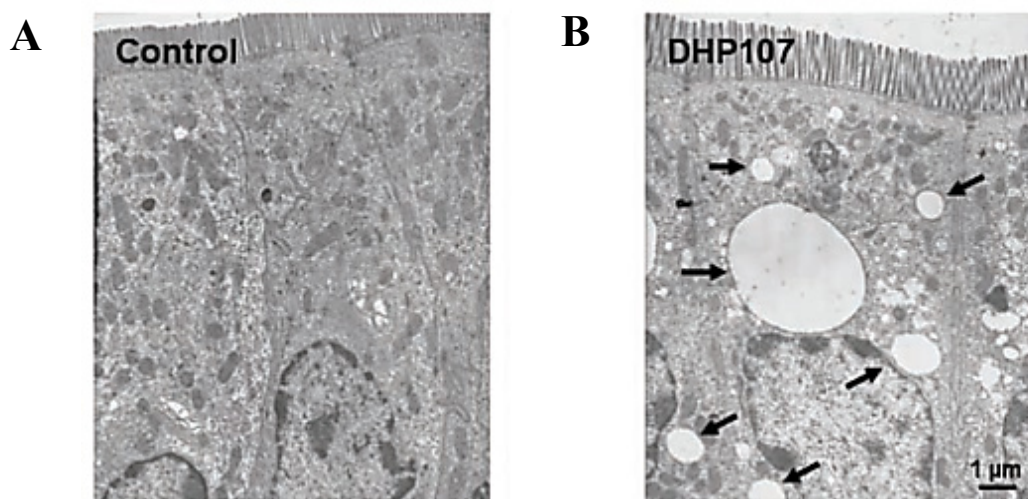


Figura 6. Acumulação do lípido no jejuno após administração de DHP107. (A) Grupo Controlo (B) Grupo onde foi administrado o DHP107 (adaptado de Hong *et al.*, 2007<sup>36</sup>)



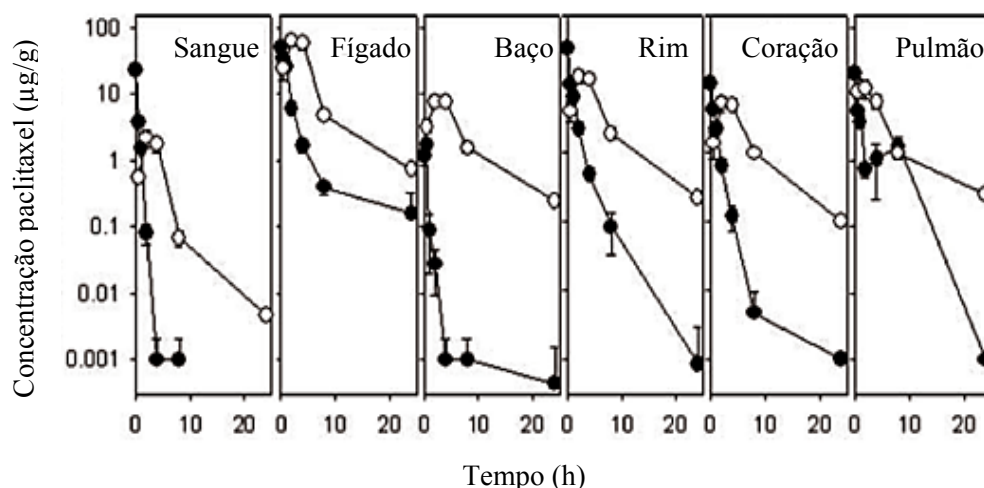


Figura 7. Distribuição do paclitaxel no sangue e tecidos quando veiculado pelo DHP107 (o) e Taxol IV (•) (adaptado de Hong *et al.*, 2007<sup>36</sup>).

fármaco administrado<sup>1</sup>. Estes sistemas podem assim ser úteis para veicular fármacos que sejam principalmente absorvidos na parte superior do TGI (furosemda, riboflavina, levodopa)<sup>45</sup>, que tenham ação local na mucosa gástrica (antibióticos para erradicação da *H. pylori*, tratamento de úlceras gástricas), que tenham estabilidade reduzida a pH alcalino, ou que sejam metabolizados no epitélio intestinal.

São vários os parâmetros que afetam o esvaziamento gástrico e, consequentemente, a absorção de fármacos, nomeadamente, a densidade, o tamanho e forma do sistema, a natureza, valor calórico e quantidade de alimentos ingeridos, os fatores biológicos como género, idade e estados de doença<sup>45</sup>.

## TIPOS DE SISTEMAS GASTRORETENTIVOS

Os sistemas gastroretentivos podem ser classificados de várias formas, sendo a mais comum a classificação de acordo com o princípio de gastrorretenção aplicado<sup>1</sup>. Podemos assim ter sistemas expansivos, flutuantes, de alta densidade, mucoadesivos ou magnéticos, existindo ainda a possibilidade da combinação de vários mecanismos de gastro-retenção.

### Sistemas Expansivos

Estes sistemas aumentam o seu tempo de residência gástrico por atingirem no estômago dimensões superiores às do piloro, pelo que podemos ter sistemas desdobráveis ou intumescíveis (Tabela 3).

Tabela 3. Tipos de sistemas gastro-retentivos expansivos

<b>Sistemas desdobráveis</b>	Constituídos por polímeros biodegradáveis que se encontram dobrados e encapsulados. A degradação da cápsula permite a libertação do sistema, ocorrendo um desenrolamento que permite alteração do volume e/ou da forma do polímero <sup>1</sup> .
Sistemas intumescíveis	Constituídos por polímeros hidrófilos que, por absorção de água após contacto com os fluidos gástricos, aumentam substancialmente de volume, passando a ter dimensões superiores ao piloro e assegurando a sua retenção gástrica. Nestes sistemas são usados hidrogeles super-porosos, que permitem não só um rápido intumescimento, como oferecem resistência mecânica suficiente para resistir às contrações gástricas <sup>1</sup> .

É importante salientar que estes sistemas deverão, inicialmente, ter o tamanho adequado à sua fácil deglutição, de modo a não comprometer a adesão à terapêutica. Além disso, após a libertação do fármaco, o sistema remanescente terá de ter um tamanho adequado à sua eliminação<sup>46</sup>.

#### *Sistemas Flutuantes*

Por possuírem uma densidade inferior à do líquido gástrico (inferior a 1g/cm<sup>3</sup>), estes sistemas flutuam no mesmo. Não interferem com a motilidade do TGI, mas encontram-se, no entanto, limitados pela necessidade de uma quantidade suficiente de líquido no estômago para afastar o sistema farmacêutico do piloro<sup>45</sup>, assim como pela posição do doente. Dentro dos sistemas flutuantes temos vários tipos de sistemas, com diferentes estratégias para conseguir a flutuação (Tabela 4).

#### *Sistemas de Alta Densidade*

Estes sistemas baseiam-se na anatomia do estômago e no facto de os conteúdos gástricos terem uma densidade semelhante à da água. Por esse motivo,

estes sistemas deverão ter uma densidade superior a 1g/cm<sup>3</sup>, para que permaneçam no fundo do estômago<sup>1,48</sup>

#### *Sistemas Mucoadesivos*

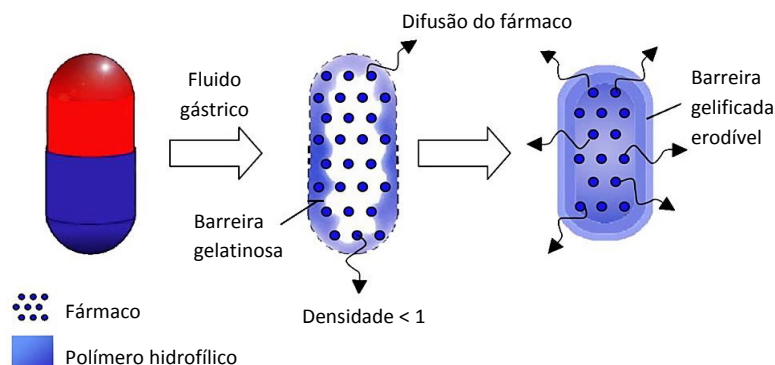
Os sistemas mucoadesivos tiram partido das características do muco que reveste a superfície das mucosas para prolongar o tempo de contacto com o local de absorção do fármaco. Para se atingir a gastro-retenção nestes sistemas, é requerida especificidade mucoadesiva para a mucosa gástrica. A maioria dos polímeros bioadesivos formam ligação mucoadesiva com várias superfícies, não sendo específicas para gastro-retenção, sendo este um fator limitante na aplicação da mucoadesão para este efeito<sup>45</sup>.

#### *Sistemas Magnéticos*

Nestes sistemas é incorporado um íman na forma farmacêutica, sendo outro íman colocado no abdómen na posição anatómica do estômago. O desconforto causado e a necessidade de elevada precisão de colocação do íman exterior constituem obstáculos à adesão à terapêutica destes sistemas<sup>1</sup>.

Tabela 4. Tipos de sistemas gastroretentivos flutuantes

Sistemas Flutuantes	
<p><b>SISTEMAS DE EQUILÍBRIO HIDRODINÂMICO</b> Constituídos por polímeros hidrófilos que intumescem quando em contacto com soluções aquosas (Figura 8). Formam uma barreira gelificada erodível, permitindo a difusão do fármaco. Uma variante destes sistemas são os sistemas bifásicos, em que uma camada se destina à libertação do fármaco e outra à flutuação do sistema. Um dos problemas associados a este tipo de sistemas é o seu período de latência, entre a chegada do sistema farmacêutico ao estômago e o início da flutuação, o que pode comprometer a retenção gástrica do mesmo<sup>1</sup>.</p>	<p><b>SISTEMAS GERADORES DE GÁS</b> Nestes sistemas há geração de gás <i>in situ</i>, geralmente CO<sub>2</sub>. O gás é gerado pela reação de carbonatos ou bicarbonatos incorporados na formulação, com o suco gástrico ou com ácidos igualmente incorporados. Apesar de apresentarem um tempo de latência inferior aos sistemas de equilíbrio hidrodinâmico, o risco da perda de eficácia gastro-retentiva ainda se mantém<sup>1</sup>.</p>
<p><b>COMBINAÇÃO DE SISTEMAS GERADORES DE GÁS COM SISTEMAS DE EQUILÍBRIO HIDRODINÂMICO</b> Pela hidratação do polímero pode otimizar-se a quantidade de substâncias geradoras de gás incorporadas, para que numa primeira fase a flutuação seja conseguida por intermédio dessas substâncias. Quando estas se esgotam, o sistema já estará a flutuar numa fase de equilíbrio hidrodinâmico<sup>1</sup>.</p>	<p><b>SISTEMAS DE BAIXA DENSIDADE CONTENDO ÓLEOS OU AR</b> Desenvolvidos com o objetivo de eliminar períodos de latência, sendo os sistemas que contêm ar os que oferecem melhores resultados. Um exemplo é o Sistema Dome Matrix: consiste em dois comprimidos com uma face côncava e uma face convexa ligados entre si, para que no seu interior fique uma câmara de ar responsável pela flutuação do sistema farmacêutico<sup>1</sup>.</p>

Figura 8. Sistemas de equilíbrio hidrodinâmico (adaptado de Bardonnnet et al., 2006<sup>47</sup>)

## APLICAÇÃO NA TERAPÊUTICA DA DOENÇA DE PARKINSON

Tal como explicitado anteriormente, os sistemas gastroretentivos poderão ser vantajosos para aumentar a eficácia terapêutica de fármacos com janela de absorção estreita no TGI superior. Um novo sistema gastro-retentivo expansível, o *Accordion Pill*, está a ser desenvolvido para administração de levodopa (L-Dopa) no tratamento da doença de Parkinson, uma vez que este fármaco, pelas suas características farmacocinéticas, poderá ter a sua biodisponibilidade aumentada tirando partido de mecanismos de gastroretenção.

A doença de Parkinson é uma doença crónica neurodegenerativa que decorre de uma perturbação grave da neurotransmissão dopaminérgica nigroestriada. Traduz-se num conjunto de síndromes neurológicas caracterizados clinicamente pela presença de bradicinesia, rigidez muscular, trémulo de repouso e perturbações da postura e da marcha<sup>12,49</sup>. A terapêutica da doença de Parkinson resulta da aplicação racional do conhecimento da neuroquímica e neurofarmacologia da transmissão dopaminérgica e cerebral. Uma vez que a dopamina não atravessa a barreira hematoencefálica, a administração sistémica do seu precursor direto, a L-Dopa, é de grande utilidade terapêutica já que esta consegue penetrar no SNC através de um transportador transendotelial ao nível da circulação cerebral. Atingido o estriado, a L-Dopa é descarboxilada em dopamina. Contudo, cerca de 95% da L-Dopa administrada é descarboxilada periféricamente pelas descarboxilases presentes na mucosa intestinal, diminuindo a

quantidade de fármaco que chega ao alvo terapêutico, pelo que é prática habitual administrar conjuntamente um inibidor da descarboxilase<sup>12,49</sup>. Esta associação minimiza também os efeitos secundários da dopamina decorrentes da sua presença nos tecidos extracerebrais, tais como náuseas, vômitos e hipotensão<sup>49</sup>. A eficácia terapêutica da L-Dopa na doença de Parkinson deve-se à parcial normalização da transmissão dopaminérgica nigroestriada, com reposição dos níveis de dopamina naquela área cerebral<sup>12</sup>. No entanto, à medida que a doença vai avançando, verificam-se flutuações motoras caracterizadas por agravamento de fim de dose (fenómeno «*wearing-off*»), discinesia na dose máxima e acinesia<sup>49,50</sup>. A forma avançada de flutuação motora (fenómeno «*on-off*») é caracterizada por mudanças imprevisíveis de mobilidade aceitável («*on*») para incapacidade grave do movimento («*off*»)<sup>50</sup>. Embora as causas das flutuações motoras não sejam completamente compreendidas, sabe-se que a farmacocinética da L-Dopa, nomeadamente a sua semivida curta e absorção gastrointestinal errática, tem um papel fundamental na fisiopatologia destes fenómenos, tendo sido demonstrado um benefício na aplicação de esquemas terapêuticos que consigam manter os níveis plasmáticos desta<sup>50</sup>.

Numa tentativa de minimizar estes períodos sintomáticos, desenvolveram-se preparações de libertação prolongada de L-Dopa que, porém, falham em manter os níveis plasmáticos suficientemente elevados para que seja observado o efeito terapêutico desejado. Tal deve-se ao facto de esta possuir uma janela de absorção estreita, no TGI superior.

Após esta zona não ocorre absorção da L-Dopa, independentemente do modo como poderá ser libertada do sistema farmacêutico<sup>51</sup>.

Baseado no supracitado, conclui-se que os sistemas gastro-retentivos poderão prolongar significativamente a absorção de L-Dopa, por reterem o fármaco nas proximidades do seu local de absorção e pela libertação do fármaco de modo contínuo. Por este motivo, é necessário desenvolver uma formulação oral que produza níveis plasmáticos estáveis e, portanto, eficazes por longos períodos de tempo, e que possibilite o menor número de tomas por dia, de modo a aumentar a adesão dos doentes<sup>51</sup>.

Para ir de encontro a estes objetivos, está a ser desenvolvido um novo sistema gastro-retentivo contendo L-Dopa e carbidopa, o *Accordion pill*<sup>TM</sup> (Figura 9). Esta tecnologia consiste numa estrutura planar multicamadas, sendo constituída por polímeros biodegradáveis. A estrutura é dobrada em forma de acordeão e colocada em cápsulas de tamanho adequado à sua fácil ingestão. A cápsula dissolve-se no estômago e é o desenrolamento da estrutura que confere as propriedades gastro-retentivas a este sistema, permanecendo no estômago até 12 horas.

Quando o *Accordion Pill*<sup>TM</sup> é expelido do estômago, é degradado no intestino devido ao pH elevado, dissolvendo-se

completamente em algumas horas<sup>51,52</sup>. Além da sua utilização para fármacos com janela de absorção estreita e fraca absorção no cólon, o *Accordion Pill*<sup>TM</sup> poderá ainda ser útil para veicular fármacos que apresentem fraca solubilidade<sup>52</sup>. Os resultados dos ensaios clínicos realizados até agora demonstram claramente a eficácia e segurança deste novo sistema terapêutico. Com uma absorção melhorada e libertação controlada, o *Accordion Pill* Carbidopa/L-Dopa (AP CD-LD) demonstrou uma redução significativa (44%) no tempo «off», ou seja, período de tempo em que a medicação não produz o efeito devido e os sintomas reaparecem. A administração duas vezes por dia deste sistema atingiu os níveis plasmáticos necessários para obter o efeito terapêutico pretendido, com flutuações plasmáticas substancialmente reduzidas<sup>53</sup>.

Quanto à segurança, não foram reportados eventos adversos graves e os observados não diferiram do tratamento atual<sup>54</sup>. Posto isto, conclui-se que este sistema para administração prolongada de L-Dopa é bem tolerado e poderá permitir benefícios clínicos significativos no tratamento da doença de Parkinson. Na sequência de aprovação recente por parte da FDA, o AP CD-LD segue para ensaios clínicos de fase III, com data de início prevista para o segundo semestre do presente ano<sup>55</sup>.

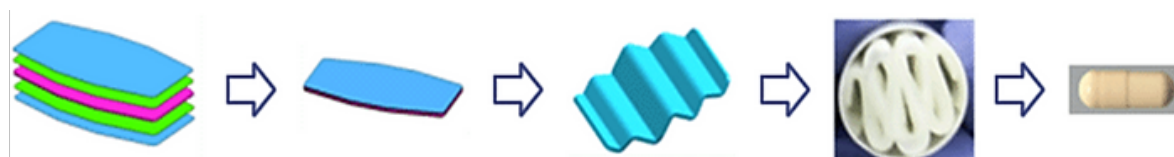


Figura 9. Representação esquemática do *Accordion Pill*<sup>TM</sup> (adaptado de *The Accordion Pill*<sup>TM</sup><sup>51</sup>)



## INVESTIGAÇÃO ATUAL

Uma ampla variedade de sistemas de libertação modificada com aplicação em diversas áreas terapêuticas tem sido comercializada com sucesso, apresentando-se ainda um elevado número de sistemas em desenvolvimento (Tabela 5).

Tem-se observado um crescimento no desenvolvimento de formulações que não constituem sistemas completamente

novos, mas sim baseados em combinações de diferentes tecnologias, tirando partido das respetivas vantagens. Um exemplo é o desenvolvimento de sistemas com o objetivo de melhorar a solubilidade de fármacos pouco solúveis recorrendo a diferentes estratégias, com incorporação do fármaco assim formulado num dos sistemas de libertação modificada anteriormente referidos.

Tabela 5. Sistemas de Libertação Modificada em desenvolvimento

Fármaco	Tecnologia Aplicada	Breve Descrição
Nifedipina e Metoprolol	Bomba osmótica de porosidade controlada em combinação com ciclodextrinas <sup>56</sup>	Sistema formulado para aumentar a <i>compliance</i> em doenças crónicas que requerem multiterapêutica, com fármacos de semivida curta e flutuações plasmáticas significativas. Para aumentar a solubilidade da nifedipina, esta foi complexada com ciclodextrinas. O sistema desenvolvido pode ser aplicado a combinações de fármacos, em que um seja fracamente solúvel ou insolúvel, e o outro solúvel.
Nimodipina	Bomba osmótica <i>push-pull</i> em combinação com técnicas de micronização e dispersão sólida <sup>57</sup>	Sistema desenvolvido com o objetivo de melhorar o perfil de dissolução da nimodipina e diminuir as flutuações plasmáticas associadas à sua curta semivida. Estratégia em dois passos: A solubilidade da nimodipina foi melhorada por técnicas de micronização e dispersão sólida A técnica <i>push-pull</i> controla a libertação de modo a manter níveis plasmáticos constantes

Tabela 5. Sistemas de Liberação Modificada em desenvolvimento (cont.)

Carvedilol	Bomba osmótica elementar em cápsula em combinação com nanosuspensões <sup>58</sup>	Este sistema representa um novo sistema osmótico com aplicação na libertação controlada de nanosuspensões, combinando as vantagens das duas tecnologias. A formulação de carvedilol em nanosuspensão demonstrou uma biodisponibilidade melhorada após administração oral, tendo no entanto uma rápida libertação e marcadas flutuações na concentração plasmática. Por este motivo, é necessário desenvolver um sistema de libertação controlada de nanosuspensões, de modo a diminuir os picos plasmáticos de fármacos pouco solúveis.
Gefitinib	Micropartículas matriciais obtidas por <i>spray drying</i> <sup>59</sup>	Desenvolvimento de um sistema de micropartículas matriciais e mucoadesivas, constituídas pelos polímeros hidroxipropilmetilcelulose e quitosano para permitir uma libertação sustentada do fármaco Gefitinib. Pela complexação com ciclodextrinas e recorrendo a técnicas de <i>spray drying</i> de dispersões sólidas, foi conseguido o aumento da solubilidade e biodisponibilidade oral deste fármaco. A técnica envolve a formulação de dois líquidos, uma solução de fármaco e excipientes e outra de quitosano, ocorrendo a dispersão simultânea destes dois sistemas líquidos diferentes. A solução de quitosano forma uma camada mucoadesiva nas micropartículas.

Tabela 5. Sistemas de Liberação Modificada em desenvolvimento (cont.)

Calcitonina de salmão (sCT)	Dispositivos mucoadesivos incorporados em cápsulas de revestimento entérico <sup>60</sup>	Desenvolvido com o objetivo de aumentar a permeabilidade intestinal e consequentemente a biodisponibilidade oral da sCT, fracamente absorvida no epitélio intestinal. Consiste num dispositivo mucoadesivo preparado por compressão de uma matriz polimérica contendo carbopol, pectina e carboximetilcelulose de sódio, originando <i>patches</i> tornados em dispositivos esféricos, e incorporados em cápsulas de revestimento entérico. Estas são revestidas na totalidade, exceto num dos lados, com uma camada impermeável de etilcelulose que permite uma libertação unidirecional da sCT na microvasculatura intestinal, enquanto minimiza a perda de fármaco para o lúmen.
Insulina	Polímeros mucoadesivos na alteração da superfície de nanopartículas de sílica (SiNP) <sup>61</sup>	Sistema híbrido inorgânico para administração oral de insulina por combinação das vantagens das SiNP com as propriedades mucoadesivas de polímeros hidrofílicos selecionados: quitosano, alginato de sódio e polietilenoglicol (PEG), pelas suas propriedades multifuncionais. O quitosano melhora a penetração de proteínas na mucosa intestinal e aumenta a permeabilidade paracelular por afetar a estrutura das proteínas associadas as <i>tight junctions</i> . Este sistema permite alcançar um elevado contacto com a mucosa do intestino, melhorando a biodisponibilidade oral da insulina.
Insulina	Comprimidos mucoadesivos com quitosano <sup>62</sup>	Sistema que utiliza um quitosano tiolado (tiómero) pela sua capacidade de proteger péptidos da degradação enzimática, além das suas propriedades mucoadesivas. O tiómero sintetizado tem a particularidade da reatividade dos grupos tio ser pH-independente, sendo ativo ao longo de todo o TGI.

Tabela 5. Sistemas de Liberação Modificada em desenvolvimento (cont.)

Lercanidipina	Sistema gastroretentivo pulsátil <sup>63</sup>	<p>Com o objetivo de administração noturna para tratamento de sintomas matinais na hipertensão, desenvolveu-se um sistema flutuante pulsátil preparado por revestimento por compressão de um núcleo de libertação imediata contendo o fármaco.</p> <p>O revestimento é constituído por uma mistura polimérica contendo bicarbonato de sódio, óxido de polietileno (PEO) e lactose diretamente compressível, sendo estes dois últimos determinantes no controlo do <i>lag time</i>. PEO é um polímero altamente intumescível, sendo o intumescimento independente do pH. A libertação do fármaco ocorre a tempo predefinido após a erosão do revestimento, alcançando-se um tempo de residência gástrica aumentado e libertação pulsátil do fármaco de modo controlado.</p>
Metronidazole	Sistema de raft flutuante ( <i>floating raft system, FRS</i> ) <sup>64</sup>	<p>Sistema que consiste num líquido efervescente com capacidade de formação de gel <i>in situ</i>, formando um sistema de <i>raft</i> flutuante. O FRS envolve a formação de um gel coesivo viscoso em contacto com fluidos gástricos, em que cada porção do líquido intumescer, formando uma camada contínua designada por <i>raft</i>. Esta camada flutua no fluido gástrico devido à densidade inferior ao mesmo, criada pela formação de CO<sub>2</sub>.</p> <p>Os polímeros usados que formam gel <i>in situ</i> são o alginato de sódio e a goma gelana.</p> <p>Este sistema permite ultrapassar problemas de resistência bacteriana e efeitos secundários associados ao metronidazole, por permitir uma adequada prolongação da libertação do fármaco perto do nicho ecológico das bactérias.</p>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

As tecnologias de libertação modificada têm progredido largamente ao longo das últimas seis décadas<sup>65</sup>, observando-se uma grande evolução na formulação de fármacos.

Inicialmente, a investigação nas tecnologias de libertação modificada centrava-se no desenvolvimento de novos sistemas inovadores que permitissem na generalidade uma entrega de fármaco melhorada. Os resultados desta extensa investigação e aplicação das respetivas tecnologias na terapêutica forneceram informações relevantes relativas a segurança, custo e sucesso comercial dos produtos desenvolvidos, permitindo uma maior atenção no estudo de pequenos parâmetros das formulações já desenvolvidas, conduzindo deste modo a uma melhoria contínua dos sistemas desenvolvidos até à atualidade. No futuro, independentemente das novas tecnologias que possam ser desenvolvidas, as doenças a tratar e os desafios a ultrapassar para melhorar a entrega de fármacos não irão mudar significativamente das necessidades atuais<sup>65</sup>.

Tal como comprovado pela extensa investigação atual nestas áreas, os próximos sistemas de libertação modificada irão centrar-se na libertação modulada de insulina, assim como em terapias alvo para doenças cancerígenas<sup>65</sup>. A terapêutica da diabetes é sem dúvida uma área de investigação em crescimento, em particular o desenvolvimento de sistemas de administração oral de insulina, sendo a investigação transversal a todos os sistemas de libertação prolongada. Além da insulina, há um interesse

generalizado no desenvolvimento de sistemas para administração oral de proteínas. Pela emergência da nanotecnologia no âmbito farmacêutico, observa-se uma maior incidência no uso de sistemas multi- e nanoparticulados para este fim, associados ao conceito de mucoadesão<sup>1,66</sup>.

Adicionalmente, será necessário investir no desenvolvimento de métodos *in vitro* inovadores para uma previsão mais rigorosa do perfil farmacocinético *in vivo* dos fármacos e respetivas formulações em humanos<sup>65</sup>.

Com esta revisão pretendeu-se perceber de que modo a tecnologia atual vai de encontro às necessidades terapêuticas, analisando as limitações que possam constituir um obstáculo ao sucesso do desenvolvimento de novos sistemas de libertação modificada.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SOUTO, E.B.; LOPES, C.M. - Novas formas farmacêuticas para administração oral de fármacos. Porto: edições Universidade Fernando Pessoa, 2011. ISBN 978-989-643-078-8.
2. QIU, Y.; ZHOU, D. - Understanding design and development of modified release solid oral dosage forms. *Journal of Validation Technology*. 17:2 (2011) 23–32. Disponível na Internet: <http://www.ivtnetwork.com/sites/default/files/>
3. Farmacopeia Portuguesa VIII. Lisboa: INCM-Infarmed, 2005.
4. ROSSI, A. - Innovative Technologies for Oral Drug Delivery. *Current Drug Delivery*. 10:1 (2013) 4–8. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23480479>
5. URQUHART, J. - Controlled drug delivery: Therapeutic and pharma-



- colological aspects. *Journal of Internal Medicine*. 248:5 (2000) 357–376. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11123501>
6. MALATERRE, V. et al. - Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 73:3 (2009) 311–323. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602438>
7. KERALIYA, R. A. et al. - Osmotic Drug Delivery System as a Part of Modified Release Dosage Form. *ISRN Pharmaceutics*. 2012 (2012) 1–9. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22852100>
8. CONLEY, R.; GUPTA, S.K.; SATHYAN, G. - Clinical spectrum of the osmotic-controlled release oral delivery system (OROS®), an advanced oral delivery form. *Current Medical Research and Opinion*. 22:10 (2006) 1879–1892. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17022845>
9. HERRLICH, S. et al. - Osmotic micropumps for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 64:14 (2012) 1617–1627. Disponível na Internet: <http://www.journals.elsevier.com/advanced-drug-delivery-reviews>
10. PATRA, C. N. et al. - Osmotic drug delivery systems: basics and design approaches. *Recent patents on drug delivery & formulation*. 7:2 (2013) 150–61. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23286513>
11. Elementary Osmotic Pump. [Acedido a 2 de setembro de 2015]. Disponível na internet: <http://www.intechopen.com/books>
12. GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; SOARES DA SILVA, P. - Terapêutica medicamentosa e as suas bases farmacológicas. 5ª Ed. Porto Editora, 2006. ISBN 978-972-0-06029-7. 90–97, 191–199.
13. SPINA, E.; CRUPI, R. - Safety and Efficacy of Paliperidone Extended-Release in Acute and Maintenance Treatment of Schizophrenia. *Journal of Central Nervous System Disease*. (2011) 27–41. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23861636>
14. EMEA - Invega: EPAR - Scientific Discussion. EMEA, 16 de julho de 2007. [Acedido a 20 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
15. EMA - Resumo do EPAR destinado ao público - EMA, 16 de julho de 2015. [Acedido a 20 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
16. YAM, N.V.; REYES, I.; DAVAR, N.; AYER, A.D.; LEE, J., inventors; ALZA CORPORATION, assignee. - Methods and dosage forms for controlled delivery of paliperidone. *European Patent EP1539115B1*. 2007. [Acedido a 21 de junho de 2015]. Disponível na Internet: <http://google.com/patents>
17. TURKOZ, I. et al. - Paliperidone ER and oral risperidone in patients with schizophrenia: a comparative database analysis. *BMC psychiatry*. 11:1 (2011) 21–31. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21299844>
18. GAHR, M. et al. - Paliperidone extended-release: Does it have a place in antipsychotic therapy? *Drug Design, Development and Therapy*. 5 (2011) 125–146. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3063117/>
19. OROS® Technology - INVEGA® (paliperidone). [Acedido a 2 de setem-

- bro de 2015]. Disponível na internet: <http://www.janssencns.com/invega>
20. PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FER-RAZ, H. G. - Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 43:4 (2007) 491–502. Disponível na Internet: <http://www.scielo.br/>
21. MOODLEY, K. et al. - Oral Drug Delivery Systems Comprising Altered Geometric Configurations for Controlled Drug Delivery. *International Journal of Molecular Sciences*. 13:12 (2011) 18–43. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3269670/>
22. Geomatrix. [Acedido a 2 de setembro de 2015]. Disponível na internet: <http://www.skyepharm.com/Technologies>
23. WONG, T. W.; COLOMBO, G.; SONVICO, F. - Pectin matrix as oral drug delivery vehicle for colon cancer treatment. *AAPS PharmSciTech*. 12:1 (2011) 201–214. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194013>
24. HINOJOSA, J.; NAVAS, V.; SARO, C. - Pharmacokinetics: efficacy and safety of MMX mesalamine formulation for treating ulcerative colitis. *Revista Colombiana de Gastroenterologia*. 29:1 (2014) 41–48. Disponível na Internet: <http://www.scielo.org.co/>
25. KEDIA, P.; COHEN, R. D. - Once-daily MMX mesalamine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 3:5 (2007) 919–927. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2376087/>
26. MEDICINES EVALUATION BOARD IN THE NETHERLANDS - Public Assessment Report - Mezavant 1200 mg, gastro-resistant, prolonged release tablets [Acedido a 10 de julho de 2015]. Disponível na Internet: <http://db.cbg-meb.nl/Pars/h33600>
27. INFARMED, I.P. – Resumo das Características do Medicamento Mezavant 1200 mg comprimidos gastrorresistentes de liberação prolongada. [Acedido a 13 de julho de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/>
28. SERRA, L.; DOMÊNECH, J.; PEPAS, N. A. - Engineering design and molecular dynamics of mucoadhesive drug delivery systems as targeting agents. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 71:3 (2009) 519–528. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2680154/>
29. FIGUEIRAS, A.; CARVALHO, R.; VEIGA, F. - Sistemas mucoadesivos de administração de fármacos na cavidade oral: Mecanismo de mucoadesão e polímeros mucoadesivos / Mucoadhesive drug delivery systems in the oral cavity: Mucoadhesive mechanism and mucoadhesive polymers. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*. 4:2 (2007) 216–233. [Acedido a 2 de Agosto de 2015]. Disponível na Internet: <http://recil.grupolusofona.pt/>
30. BERNKOP-SCHNÜRCH, A. - Mucoadhesive systems in oral drug delivery. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2:1 (2005) 83–87. Disponível na Internet: <http://www.sciencedirect.com/>
31. SMART, J. - The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 57:11 (2005) 1556–1568. Disponível na Internet: <http://www>

- ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16198441
32. ANDREWS, G. P.; LAVERTY, T. P.; JONES, D. S. - Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 71:3 (2009) 505–518. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984051>
33. SOSNIK, A. - Alginate Particles as Platform for Drug Delivery by the Oral Route: State-of-the-Art. *ISRN Pharmaceutics*. 2014 (2014) 1–17. Disponível na Internet: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/>
34. NIELSEN, L. S.; SCHUBERT, L.; HANSEN, J. - Bioadhesive drug delivery systems. I. Characterisation of mucoadhesive properties of systems based on glyceryl mono-oleate and glyceryl mono-linoleate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 6:3 (1998) 231–239. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9795071>
35. GANEM-QUINTANAR, A.; QUINTANAR-GUERRERO, D.; BURI, P. - Monoolein: a review of the pharmaceutical applications. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 26:8 (2000) 809–820. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10900537>
36. HONG, Y. S. et al. - A phase i study of DHP107, a mucoadhesive lipid form of oral paclitaxel, in patients with advanced solid tumors: Crossover comparisons with intravenous paclitaxel. *Investigational New Drugs*. 31:3 (2013) 616–622. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22695940>
37. Liga Portuguesa Contra o cancro. [Acedido a 6 de agosto de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.ligacontracancro.pt>
38. Cooper, G.M. - *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. *The Development and Causes of Cancer*. [Acedido a 6 de agosto de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9963/>
39. GRANT, D. S. et al. - Comparison of antiangiogenic activities using paclitaxel (taxol) and docetaxel (taxotere). *International Journal of Cancer*. 104:1 (2003) 121–129. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12532428>
40. SHIN, B. S. et al. - Enhanced absorption and tissue distribution of paclitaxel following oral administration of DHP 107, a novel mucoadhesive lipid dosage form. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 64:1 (2009) 87–94. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941747>
41. SURAPANENI, M. S.; DAS, S. K.; DAS, N. G. - Designing Paclitaxel drug delivery systems aimed at improved patient outcomes: current status and challenges. *ISRN Pharmacology*. 2012 (2012) 623139. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22934190>
42. HONG, J. W. et al. - Efficacy and tissue distribution of DHP107, an oral paclitaxel formulation. *Molecular Cancer Therapeutics*. 6:12 Pt 1 (2007) 3239–3247. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18089717>
43. Lee, I.; Hong, J.W.; Jang, Y.; Park, Y.T.; Chung, H. - Development, Optimization and Absorption Mechanism of DHP107, Oral Paclitaxel Formulation for Single-Agent Anticancer Therapy. *New Advances in the Basic and Clinical Gastroenterology*. (2012) 357–374. [Acedido a 3 de agosto de 2015]. Disponível na

Internet: <http://www.intechopen.com>  
44. DAEHWA PHARMACEUTICAL CO. LTD. - A phase 3 study to compare efficacy and safety of DHP107 versus taxol® in patients with metastatic or recurrent gastric cancer after failure of first-line chemotherapy (DREAM). (2013). [Acedido a 7 de agosto de 2015]. Disponível na Internet: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01839773>.  
45. STREUBEL, A.; SIEPMANN, J.; BODMEIER, R. - Drug delivery to the upper small intestine window using gastroretentive technologies. *Current Opinion in Pharmacology*. 6:5 (2006) 501–508. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890020>  
46. KLAUSNER, E. A. et al. - Expandable gastroretentive dosage forms. *Journal of Controlled Release*. 90:2 (2003) 143–162. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810298>  
47. BARDONNET, P. L. et al. - Gastroretentive dosage forms: Overview and special case of *Helicobacter pylori*. *Journal of Controlled Release*. 111:1-2 (2006) 1–18. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16403588>  
48. PRINDERRE, P.; SAUZET, C.; FUXEN, C. - Advances in gastro retentive drug-delivery systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 8:9 (2011) 1189–1203. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21671821>  
49. SALAT, D.; TOLOSA, E. - Levodopa in the treatment of Parkinson's disease: Current status and new developments. *Journal of Parkinson's Disease*. 3:3 (2013) 255–269. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23948989>  
50. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento

Sinemet CR 50 + 200 mg comprimidos de libertação prolongada. [Acedido a 23 de julho 2015]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/>  
51. Navon et al., inventors; Intec Pharma Ltd., assignee. - Accordion Pill Comprising Levodopa for an Improved Treatment of Parkinson's Disease Symptoms. United States patent application US 2014/0017303 A1. 2014. [Acedido a 24 de julho 2015]. Disponível na Internet: <http://google.com/patents>  
52. The Accordion Pill™. [Acedido a 24 de julho de 2015]. Disponível na Internet: <http://intecpharma.com/technology/>  
53. POEWE, W.; ANTONINI, A. - Novel formulations and modes of delivery of levodopa. *Movement Disorders*. 30:1 (2015) 114–120. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25476691>  
54. LeWitt, P.A., et al - Accordion pill carbidopa/levodopa for improved treatment of advanced Parkinson's disease symptoms [abstract]. *Movement Disorders* 2012. 27 Suppl 1:408. (2012). Disponível na Internet: <http://www.mdsabstracts.com/>  
55. INTEC PHARMA LTD. - FDA Permission to Initiate Phase III Clinical Trial with the Accordion Pill Carbidopa/Levodopa. (2014). [Acedido a 25 de julho de 2015]. Disponível na Internet: <http://intecpharma.com/press-release/>  
56. KUMARAVELRAJAN, R.; NARAYANAN, N.; SUBA, V. - Development and evaluation of controlled porosity osmotic pump for nifedipine and metoprolol combination. *Lipids in Health and Disease*. 10:1 (2011) 51–63. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21477386>.  
57. LIU, X. et al. - A two-step strategy to



- design high bioavailable controlled-release nimodipine tablets: The push-pull osmotic pump in combination with the micronization/solid dispersion techniques. *International Journal of Pharmaceutics*. 461:1-2 (2014) 529–539. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24374219>.
58. LIU, D. et al. - Controlled delivery of carvedilol nanosuspension from osmotic pump capsule: In vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 475:1-2 (2014) 496–503. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25219321>.
59. GODUGU, C. et al. - Novel Gefitinib Formulation with Improved Oral Bioavailability in Treatment of A431 Skin Carcinoma. *Pharmaceutical Research*. (2015). [Acedido a 22 de agosto de 2015]. Disponível na Internet: <http://link.springer.com/>.
60. GUPTA, V. et al. - Mucoadhesive intestinal devices for oral delivery of salmon calcitonin. *Journal of Controlled Release*. 172:3 (2013) 753–762. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24035976>.
61. ANDREANI, T. et al. - Surface engineering of silica nanoparticles for oral insulin delivery: Characterization and cell toxicity studies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 123 (2014) 916–923. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25466464>.
62. MILLOTTI, G. et al. - In Vivo Evaluation of Thiolated Chitosan Tablets for Oral Insulin Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 103 (2014) 3165–3170. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139279>.
63. REDDY, G. S. et al. - Gastroretentive Pulsatile Release Tablets of Lercanidipine HCl: Development, Statistical Optimization, and In Vitro and In Vivo Evaluation. *The Scientific World Journal*. 2014 (2014) 1–13. Disponível na Internet: <https://www.researchgate.net>.
64. ABOU YOUSSEF, N. A. H. et al. - Development of gastroretentive metronidazole floating raft system for targeting *Helicobacter pylori*. *International Journal of Pharmaceutics*. 486:1-2 (2015) 297–305. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25843757>.
65. PARK, K. - Controlled drug delivery systems: Past forward and future back. *Journal of Controlled Release*. 190 (2014) 3–8. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24794901>.
66. MAKHLOF, A. et al. - A mucoadhesive nanoparticulate system for the simultaneous delivery of macromolecules and permeation enhancers to the intestinal mucosa. *Journal of Controlled Release*. 149:1 (2011) 81–88. Disponível na Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138935>.